

Aus dem Chirurgischen Forschungslaboratorium
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Bernhard H ö l s c h e r

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG EINES
GLEICHVOLUMIGEN BLUTERSATZTES MIT
HYDROXYÄTHYLSTÄRKE ODER DEXTRAN 60 AUF DAS
BLUTVOLUMEN, DIE BLUTREGENERATION UND DIE
ÜBERLEBENSRATE VON RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Susanne Kagel

aus Berlin

1976

Aus dem Chirurgischen Forschungslaboratorium
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr.med. Bernhard H ö l s c h e r

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG EINES
GLEICHVOLUMIGEN BLUTERSATZES MIT HYDROXYÄTHYLSTÄRKE
ODER DEXTRAN 60 AUF DAS BLUTVOLUMEN, DIE BLUTREGENERATION
UND DIE ÜBERLEBENSRATE VON RATTEN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Susanne Kagel
aus Berlin

Referent: Professor Dr.med. Bernhard Hölscher

Korreferent: Professor Dr. med. I. Hoppe



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6. Juli 1976

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

=====

Seite

I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	2
III. ERGEBNISSE	3
IV. DISKUSSION	10
V. ZUSAMMENFASSUNG	11
VI. LITERATUR	13
LEBENS LAUF	

I. E I N L E I T U N G

=====

Hämorrhagische Schockzustände werden seit langem erfolgreich mit Volumenersatzmitteln behandelt (10, 11, 14). Um Komplikationen, insbesondere das Risiko einer Hepatitisübertragung (5, 14), möglichst zu vermeiden, sollten Vollbluttransfusionen erst bei Blutverlusten von mehr als 1.500 ml durchgeführt werden (5, 13). Zum schnellen Ausgleich von Blutverlusten, besonders bei drohendem Schock, werden heute kolloidale Volumenersatzmittel auf Gelatine- oder Dextranbasis bevorzugt infundiert (11, 13, 14). Die Gelatinepräparate haben eine günstige diuretische Wirkung und geringe allergische Nebenwirkungen; sie beeinträchtigen die Blutgerinnung kaum (10, 13, 14, 29). Die handelsüblichen Dextranlösungen sind echte Plasmaexpander, d.h. nach Infusion steigt das intravasale Volumen stärker an, als es der infundierten Flüssigkeitsmenge entspricht (15, 21). Infolge des lang anhaltenden und ausgeprägten Volumeneffektes haben die Dextranlösungen den Vorteil, das Blutvolumen länger als die Gelatinederivate zu stabilisieren (10, 13, 14, 15). Wegen möglicher Gerinnungsstörungen ist jedoch die tägliche Dextranzufuhr auf 1,0 - 1,5 g/kgKGW begrenzt worden (5, 10, 12).

Vor einigen Jahren ist in den USA ein kolloidales Plasmaersatzmittel auf Stärkebasis, die Hydroxyäthylstärke (HAS), entwickelt worden. Die bisherigen zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen und die noch verhältnismäßig geringen klinischen Erfahrungen haben ergeben, daß die Volumenwirkung und die intravasale Verweildauer der Stärkelösungen nahezu denen der Dextranpräparate vom Molekulargewicht $\overline{M}_w$ 60.000 - 75.000 entsprechen (1, 16, 17, 21, 25, 26, 27). Stärkelösungen verändern die Gerinnungsfähigkeit des Blutes kaum (1, 12, 23, 27, 28). Die Diurese wird nicht gestört (17, 20, 27). Antigene Nebenwirkungen wurden nach Stärkeinfusionen bisher nicht beobachtet (1, 4, 17, 21, 27, 28).

In der vorliegenden Arbeit ist untersucht worden, ob die Wirkung eines gleichvolumigen hochdosierten Blutaustausches bei Ratten mit HAS oder Dextran 60 auf das Blutvolumen und den zeitlichen Verlauf der Blutregeneration Unterschiede aufweist. Von weiterem Interesse war die Überlebensrate in beiden Versuchsgruppen.

II. M E T H O D I K

=====

Männliche Wistarratten (Stamm Hannover) mit einem Gewicht zwischen 170 und 250 g erhielten vor dem Blutaustausch und während der Versuchsdauer ein Standardtrockenfutter (Altromin ^(R) Altrogge, Lage/Lippe) und Wasser ad libitum. Die Blutverdünnung erfolgte in Athernarkose. Die rechte A. carotis wurde freigelegt, ein PVC-Katheter in das Gefäß eingebunden und eine Blutprobe entnommen. Dann wurde über einen Dreiwegehahn jeweils 1 ml Blut entzogen und sofort durch dieselbe Menge Testlösung ersetzt. Die Verdünnung wurde im Durchschnitt bis zu 50 % des Blutvolumens durchgeführt, das mit 6,5 % des Körpergewichts angenommen wurde (9, 22). 15 Minuten nach Beendigung des Blutaustausches wurde eine weitere Blutprobe entnommen. Danach wurde die A. carotis unterbunden, der Katheter entfernt und die Wunde mit Michel'schen Wundklammern verschlossen. Die übrigen Blutproben wurden 3 Stunden, 24 Stunden, 3, 7 und 14 Tage nach der Blutverdünnung aus der Unterzungenvene entnommen.

Die Testlösungen waren 6 % HAS ($\overline{M}_w$ 430.000, Substitutionsgrad 0,7) in 0,9 %iger NaCl-Lösung (Mc Gaw Laboratories, California) und 6 % Dextran ($\overline{M}_w$ 60.000) in 0,9 %iger NaCl-Lösung (6 % Macrodex ^(R), Knoll-AG, Ludwigshafen).

Bestimmt wurden Hämoglobin (als Cyan-Hämoglobin, Photometer 'Eppendorf' (6)), Hämatokrit (als Mikrohämatokrit nach Strumia (24), Mikrozentrifuge 'Ecco', 1.000 U/min) und Erythrozyten-

zahl (6), Coulter Counter 'Typ A'). Das Blutvolumen wurde mit Radiochrom-markierten Rattenerythrozyten ermittelt. Dazu wurde der Ratte ein Standard von 0,5 ml der inkubierten Erythrozytensuspension in eine Schwanzvene injiziert und anschließend die Radioaktivität des Standards und die einer Blutprobe von 0,5 ml gemessen (Atomic-Meßgerät 'Bohrloch-Natrium-Jodid-Kristall', Baird, Den Haag). Das Gesamtblutvolumen ergab sich aus der Bestimmung der Cr^{51} -markierten Erythrozyten im Vollblut nach folgender Formel:

$$V_1 = \frac{V_2 \times C_1}{C_2} .$$

V_1 = Gesamtblutvolumen, C_1 = Impulse des Standards/ml x min
 V_2 = Volumen des Standards, C_2 = Impulse der Blutprobe/ml x min.

Das Erythrozytenvolumen wurde mit Hilfe des korrigierten venösen Hämatokrit (6) berechnet.

In Blutausstrichen, die mit Brillant-Kresylblau (3) gefärbt waren, wurden die Retikulozyten auf 1.000 Erythrozyten gezählt und das Ergebnis in Prozent angegeben. Die relative Häufigkeit der Retikulozyten wurde vor Versuchsbeginn und 3, 7 und 14 Tage nach dem Blutaustausch ermittelt. Die Ausstriche wurden mit einem Orthoplan-Fotomikroskop (Leitz, Wetzlar) fotografiert.

III. E R G E B N I S S E

=====

Alle Tiere, bei denen unter Konstanthaltung der hämodynamischen Ausgangsbedingungen ein gleichvolumiger Ersatz der zu durchschnittlich 50 % entzogenen Blutmenge mit HAS oder Dextran 60 vorgenommen worden war, überlebten bis zum beabsichtigten Versuchsende. Nebenwirkungen wie Pfoten- oder Schnauzenödeme oder Blutungen wurden nicht beobachtet.

Wie die graphische Darstellung der Befunde in Abbildung 1 zeigt, wurden zu keiner der untersuchten Versuchszeiten statistisch signifikante Abweichungen des Blutvolumens von den Ausgangswerten in beiden Gruppen gefunden. In beiden Serien war ein zeitlich und quantitativ gleichartiger Verlauf der Blutneubildung festzustellen. Wie erwartet, nahmen Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten 3 Stunden nach dem Blutaustausch um etwa 50 % der Ausgangswerte ab. Nach 7 Tagen waren Erythrozyten, Hämatokrit und Hämoglobin deutlich angestiegen und wurden nach 14 Tagen wieder im Normbereich gefunden. In Tabelle 1 sind die Mittelwerte des Hämoglobins, des Hämatokrits, der Erythrozytenzahl, des Erythrozytenvolumens und des Gesamtblutvolumens beider Serien vor Versuchsbeginn und zu den verschiedenen Untersuchungszeiten zusammengefaßt.

3 Tage nach dem Blutaustausch hat eine starke Retikulozytose eingesetzt, die in beiden Gruppen gleichartig verläuft. Sie erreicht nach 7 Tagen ihren Höhepunkt. Trotz der Normalisierung der übrigen Blutwerte werden nach 14 Tagen die Retikulozytenzahlen gegenüber der Norm noch erhöht gefunden (Tabelle 2). Versuchsbeispiele aus beiden Gruppen (Abb. 2 und 3) veranschaulichen den zeitlichen Verlauf der Retikulozytose.

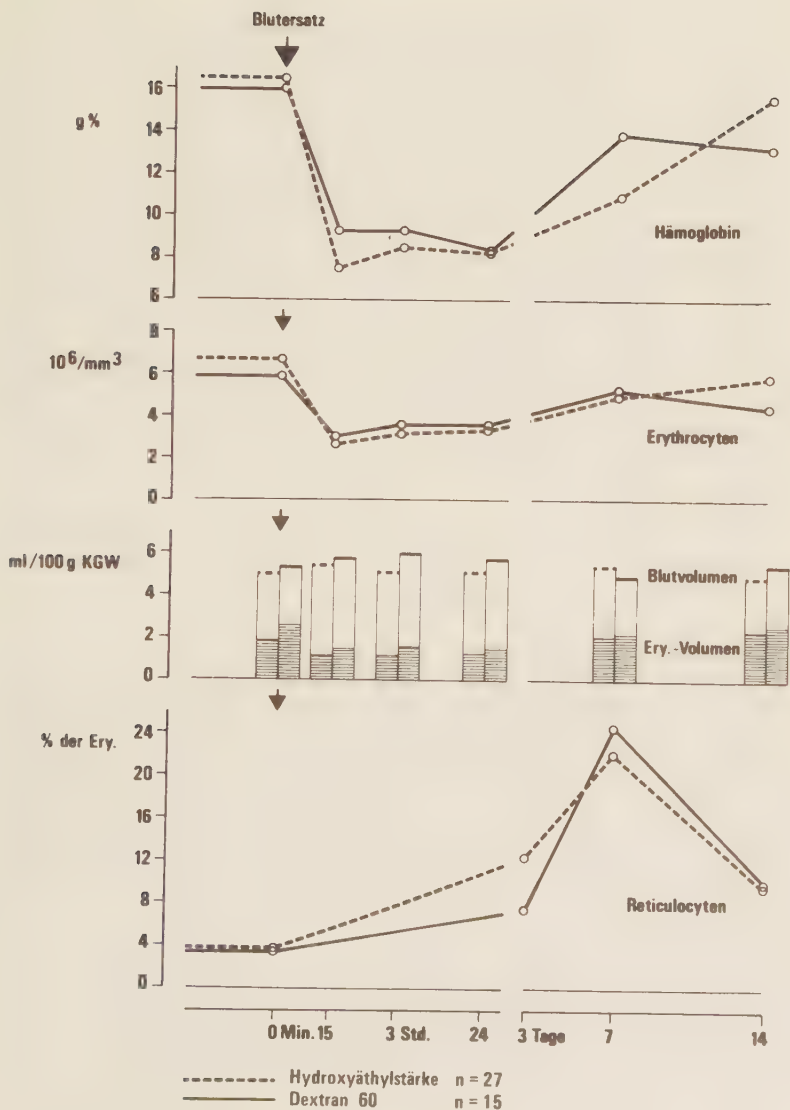


Abb. 1:

Der zeitliche Verlauf der Erythropoese nach Blutersatz mit Hydroxyäthylstärke oder Dextran 60

Tab. 1:

Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung des Hämoglobin, des Hämatokrit, der Erythrozytenzahlen, des Erythrozytenvolumens und des Blutvolumens der HÄS - Serie (Serie 1, n = 27) und der Dextran 60 - Serie (Serie 2, n = 15).

Parameter	Vor Versuchs- beginn	15 Minuten nach dem Blutaus- tausch	3 Stunden	24 Stunden	7 Tage	14 Tage
Hämoglobin						
g/100 ml	Serie 1 16,4 $\pm$ 1,3	7,5 $\pm$ 0,8	8,5 $\pm$ 1,3	8,2 $\pm$ 1,3	11,1 $\pm$ 2,2	15,4 $\pm$ 1,9
	Serie 2 15,0 $\pm$ 1,5	9,3 $\pm$ 1,1	9,3 $\pm$ 1,4	8,5 $\pm$ 1,1	13,9 $\pm$ 1,5	13,2 $\pm$ 1,8
Hämatokrit						
Vol. %	Serie 1 47,0 $\pm$ 3,8	21,0 $\pm$ 2,1	22,0 $\pm$ 2,6	24,0 $\pm$ 4,0	39,0 $\pm$ 4,9	48,0 $\pm$ 3,3
	Serie 2 47,0 $\pm$ 5,9	27,0 $\pm$ 3,6	27,0 $\pm$ 3,6	25,0 $\pm$ 3,0	43,0 $\pm$ 3,0	47,0 $\pm$ 2,3
Erythrozyten						
10 ⁶ /mm ³	Serie 1 6,8 $\pm$ 1,3	2,7 $\pm$ 0,9	3,1 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 0,8	5,8 $\pm$ 0,9
	Serie 2 5,9 $\pm$ 0,8	3,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 0,4	5,0 $\pm$ 0,4
Ery-Volumen						
ml/100gKGW	Serie 1 2,4 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,5
	Serie 2 2,7 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,3
Blutvolumen						
ml/100gKGW	Serie 1 5,1 $\pm$ 0,7	5,6 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 0,8	5,3 $\pm$ 0,8
	Serie 2 5,5 $\pm$ 0,5	5,8 $\pm$ 0,7	6,0 $\pm$ 0,8	5,9 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,7

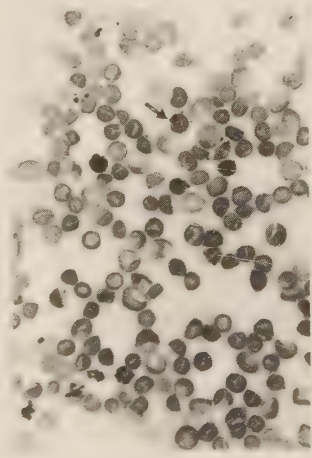
Tab. 2: Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der Retikulozyten (% der Erythrozyten) der HÄS-Serie (Serie 1, n = 27) und der Dextran 60 - Serie (Serie 2, n = 15).

Versuchsserie	Vor Versuchs- beginn	3 Tage nach dem Blutaus- tausch	7 Tage	14 Tage

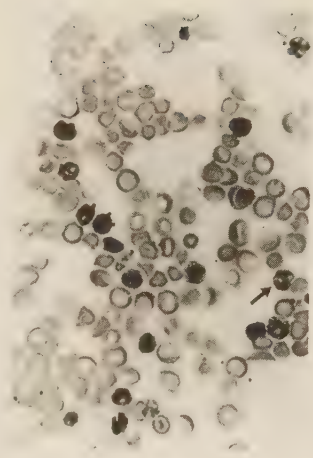
Serie 1	3,7 $\pm$ 1,2	12,4 $\pm$ 2,6	22,4 $\pm$ 4,9	9,5 $\pm$ 3,0
Serie 2	3,3 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 3,1	24,5 $\pm$ 4,7	12,4 $\pm$ 8,5

1
2
1

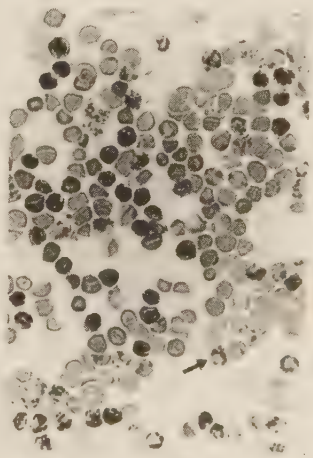
Abb. 2: Versuchsbeispiel aus der HÄS - Serie (n = 27): Retikulozyten- (↑) Ausstriche einer Ratte vor Versuchsbeginn (a): 3 Tage (b), 7 Tage (c) und 14 Tage (d) nach der Blutverdünnung.



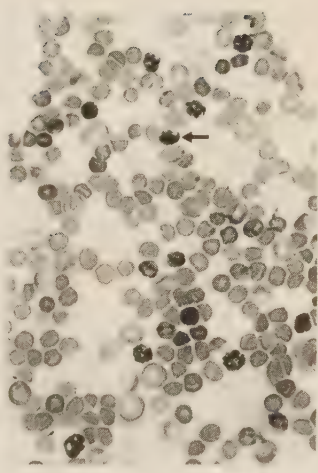
a



b

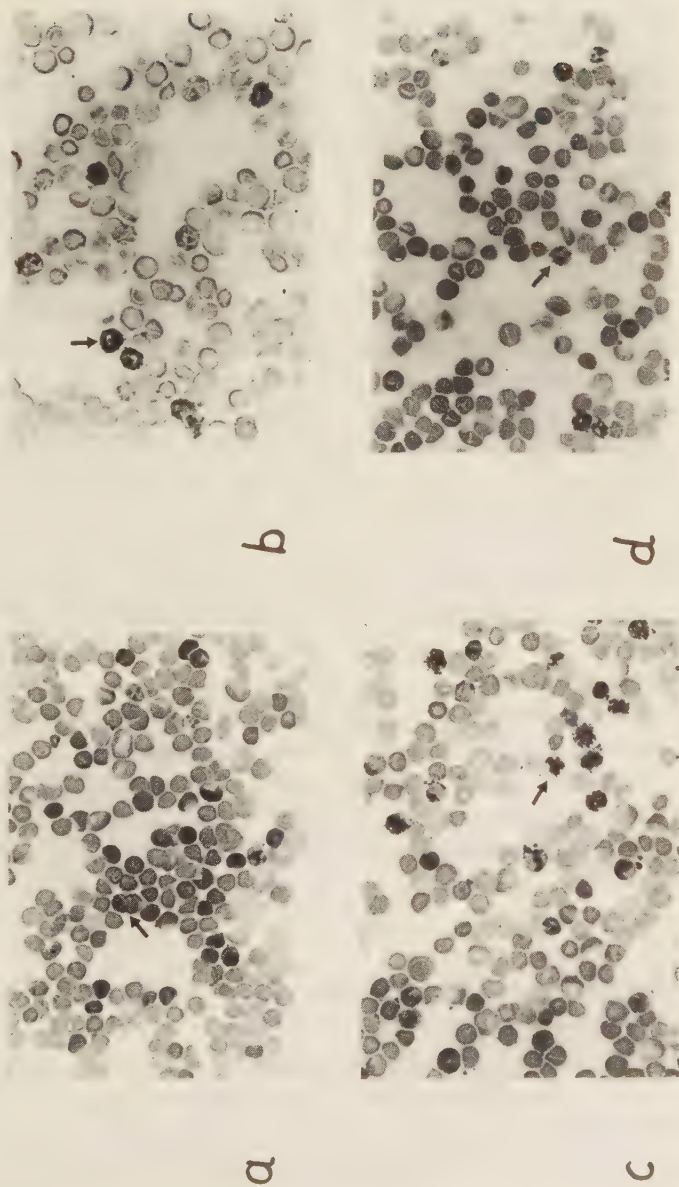


c



d

Abb. 3: Versuchsbeispiel aus der Dextran 60 - Serie ($n = 15$): Retikulozyten ($\uparrow$) Ausstriche einer Ratte vor Versuchsbeginn (a), 3 Tage (b), 7 Tage (c) und 14 Tage (d) nach der Blutverdünnung.



IV. DISKUSSION

=====

Alle Ratten der HÄS- und der Dextran 60-Serie überlebten eine Hämodilution bis zu durchschnittlich 50 % des Ausgangswertes. Beide Volumenersatzmittel stabilisieren das Blutvolumen, bis eine ausreichende körpereigene Regulation einsetzt. Unerwünschte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Gerinnungsstörungen sind nicht beobachtet worden.

Die Stärke der Volumenwirkung von Blutvolumenersatzmitteln kann durch Vergleich der Blutvolumina vor und nach der Blutentnahme mit sofortigem Ersatz der entzogenen Blutmenge durch dasselbe Volumen der Testlösung, wodurch ein Volumenmangelschock verhindert wird, untersucht werden. Die vorliegenden Blutvolumenwerte erlauben keine Aussage über eine unterschiedlich lange intravasale Verweildauer der verwendeten Testlösungen. Wie Versuche anderer Autoren (8, 15, 16, 21, 27) gezeigt haben, bleibt die Hydroxyäthylstärke entsprechend ihrer im Vergleich mit Dextran 60 höheren gewichts- und zahlenbezogenen Molekulargewichte länger in der Blutbahn und wird in Abhängigkeit davon verhältnismäßig langsam durch die Nieren und mit den Faeces ausgeschieden. Zu keiner der untersuchten Versuchszeiten haben sich signifikante Abweichungen von den Ausgangswerten feststellen lassen, wenn auch innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Blutverdünnung der Eindruck einer leichten Blutvolumenzunahme in beiden Gruppen besteht. Diese Wirkung ist von anderen Autoren bereits beobachtet und als Plasmaexpandereffekt beschrieben worden (15, 16, 18, 21, 25).

Der zeitlich und quantitativ gleichartige Verlauf der Erythropoese nach einem Blutersatz mit verschiedenen Volumenersatzmitteln bestätigt die Auffassung, daß die Blutneubildung durch den Erythrozytenverlust stimuliert wird (3, 7, 18, 19). In Abhängigkeit von der Größe des Blutverlustes wird in den Glomerulusepithelien der Nieren ein Faktor frei gesetzt, der das

Erythropoetin aktiviert. Das Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das in seiner aktivierten Form die Zellproliferation im Knochenmark anregt und damit die Erythropoese im wesentlichen steuert (7, 19). Bei großen Blutverlusten kann die Blutregeneration um das etwa 7-fache der normalen Erneuerungsrate gesteigert werden (3). Dabei werden auch vermehrt unreife Retikulozyten ins Blut ausgeschwemmt (2, 19). Im vorliegenden Versuch wird nach 7 Tagen eine etwa 7-fache Zunahme der relativen Retikulozytenzahl im Vergleich mit dem Ausgangswert in beiden Gruppen festgestellt. Während sich die übrigen Blutwerte nach 14 Tagen wieder im Normbereich befinden, ist die Retikulozytenzahl noch erhöht. Da die Ausreifungszeit der unreif ins Blut abgegebenen Retikulozyten verlängert ist, werden mehr Retikulozyten in den Blutaussstrichen gefunden, als in den letzten 2 Tagen in die Blutbahn eingetreten sind (2, 19). Die vorliegenden Untersuchungen geben keinen Hinweis darauf, daß die Blutneubildung durch andere, z.B. volumenabhängige Faktoren neben dem erythropoetigesteuerten Regelmechanismus beeinflusst worden ist. Die Art der Volumenersatzmittel ist anscheinend für den Ablauf der Erythropoese unbedeutend.

Bei der Anwendung von Volumenersatzmitteln zur Behandlung hämorrhagischer Schockzustände sollte man den hämodynamischen Effekt und die bekannten Nebenwirkungen der verschiedenen Lösungen berücksichtigen. Aufgrund der vorliegenden Befunde ist anzunehmen, daß die Erythropoese durch die geprüften Testsubstanzen nicht beeinträchtigt wird.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Männliche Wistarratten überlebten einen gleichvolumigen Blut-austausch mit Hydroxyäthylstärke oder Dextran 60 bis zu einer im Durchschnitt 50 %igen Hämodilution ohne signifikante Abweichungen des Blutvolumens von den Ausgangswerten. Nebenwirkun-

gen wurden nicht beobachtet. 14 Tage nach dem Blutaustausch lagen die Blutwerte bis auf die noch erhöhten Retikulozytenzahlen wieder im Bereich der Norm. Bereits am 3. Tag nach der Hämodilution war eine deutliche Retikulozytenkrise festzustellen. Nach einer Woche erreichte sie Maximalwerte, die etwa das 7-fache der Ausgangswerte betrugen. Der zeitliche und quantitative Ablauf der Blutneubildung war in beiden Versuchsgruppen gleichartig.

HÄS und Dextran 60 erwiesen sich bei einem hochprozentigen gleichvolumigen Blutaustausch in bezug auf die untersuchten Parameter als gleichwertige wirksame Volumenersatzmittel.

VI. L I T E R A T U R

=====

1. BALLINGER, W.F., MURRAY, G.F., MORSE, E.E.:
Preliminary report on the use of Hydroxyethyl
Starch in man.
J.Surgical Research 6, 180 (1966)
2. BECKER, H.J., SPENGLER, D.:
Die Verdünnungsanämie.
Acta Haematol. 35, 1 (1966)
3. BEGEMANN, H.:
Klinische Hämatologie, S. 28 ff.
Thieme Verlag Stuttgart 1970
4. BRICKMAN, R.D., MURRAY, G.F., THOMPSON, W.L., BALLINGER, W.F.:
The antigenicity of Hydroxyethyl Starch in humans.
J.Am.Med.Assoc. 198, 139 (1966)
5. BUCHBORN, E., SCHULZ, E., ZACH, J.:
Indikationen und Kontraindikationen zur Blut-
transfusion in der Inneren Medizin.
Internist 10, 60 (1969)
6. DEUTSCH, E., GEYER, G.:
Laboratoriumsdiagnostik, S. 209 ff.
Verlag August Steinkopf, Berlin 1969
7. ESSERS, U.:
Erythropoetin-Forschung.
Ärztl. Praxis 27, 1123 (1975)
8. FARROW, S.P., HALL, M., RICKETTS, C.R.:
Changes in the molecular composition of
circulating Hydroxyethyl Starch.
Brit.J.Pharm. 38, 725 (1970)
9. HAGEMANN, E.:
Ratte und Maus, S. 76 ff.
W.de Gruyter Verlag, Berlin 1960
10. HÄSSIG, A., STAMPFLI, K.:
Plasma substitutes, past and present;
in Bibl. Haemat. Bd. 33, S. 18 ff
Karger, Basel, New York 1969
11. HEBERER, G.:
Makromolekulare Stoffe als Blut- und Gewebe-
ersatz.
Klin.Wschr. 45, 874 (1967)

12. LEE, W.H., COOPER, N., WEIDNER, M.G., MURNER, E.S.:
Clinical evaluation of a new plasma expander,
Hydroxyethyl Starch.
J. Trauma 8, 381 (1968)
13. LUNDSGAARD-HANSEN, P.:
Einsatz von Plasmaersatzstoffen zur Volumen-
substitution; in Bibl. Haemat. Bd. 37, S. 299 ff.
Karger, Basel, New York 1971
14. LUTZ, H.:
Plasmaersatzmittel, S. 3 ff.
Thieme Verlag, Stuttgart 1969
15. METCALF, W., DARGAN, E.L., HEHRE, E.J., LEVITZKY, S.,
DI BUONO, T.J.:
Clinical physiological characterization of
a new Dextran.
Surg.Gynec.Obstet. 115, 199 (1962)
16. METCALF, W., PAPADOPOULOS, A., TUFARO, R., BARTH, A.:
A clinical physiologic study of Hydroxyethyl
Starch.
Surg.Gynec.Obstet. 131, 255 (1970)
17. MURPHY, G.P., DEMAREE, D.E., GAGNEN, J.A.:
The renal and systemic effects of Hydroxyethyl
Starch solution infusions.
J.Urol. 93, 534 (1965)
18. OBLADEN, M., HÖLSCHER, B.:
Die Erythropoese nach extremen Blutverlusten
mit Blutersatz durch verschiedene Volumenersatz-
mittel; in Wiederbelebung, Organersatz und In-
tensivmedizin, Supplement 2: Pathogenese, Klinik,
Prophylaxe und Therapie des Schocks, S. 44 ff.
D. Steinkopf Verlag, Darmstadt 1971
19. RUHENSTROTH-BAUER, G.:
Die Regelung der Erythrozytenkonzentration im
Blut; in Heilmeyer, L., Hittmair, A.: Handbuch
der allgemeinen Hämatologie, Bd. 2, 2. Teil,
1. Halbband, S. 53 ff.
Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Berlin
1959
20. SILK, M.R.:
The effect of Dextran and Hydroxyethyl Starch
on renal hemodynamics.
J.Trauma 6, 717 (1966)
21. SOLANKE, T.F., KHWAJA, M.S., MADOJEMU, E.I.:
Plasma volume studies with four different
plasma expanders.
J.Surg.Research 11, 140 (1971)

22. SCHERMER, S. IN COHRS, P., JAFFÉE, R., MEESEN, H.:
Die Pathologie der Laboratoriumstiere, S. 176 ff.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958
23. SCHNEIDER, J.A., SANBAR, S.S., ZWEIFLER, A.J.:
Comparison of the effects of various bloodplasma
expanders on platelett adhaesiveness, thrombosis
and diathesis.
Haemorrhagia 24, 185 (1970)
24. STRUMIA, M.M. in Deutsch, E., GEYER, G.:
Laboratoriumsdiagnostik, S. 211
Verlag August Steinkopf, Berlin 1969
25. TAKAORI, M., SAFAR, P., GALLA, S.J.:
Comparison of Hydroxyethyl Starch with plasma
and Dextrans in severe hemodilution.
Canad.Anaesth.Soc.J. 15, 347 (1968)
26. THOMPSON, W.L., FUKUSHIMA, T., RUTHERFORD, R.B., WALTON, R.P.:
Intravascular persistence, tissue storage and
excretion of Hydroxyethyl Starch.
Surg.Gynec.Obstet. 131, 965 (1970)
27. THOMPSON, W.L.:
Pharmacology of Hydroxyethyl Starch; in Schock,
Stoffwechselveränderungen und Therapie, Internat.
Symposium, Freiburg im Breisgau, 30.10.-1.11.
1969, S. 473 ff.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1970
28. THOMPSON, W.L.:
Hydroxyäthylstärke, ein neues kolloidales Volu-
menersatzmittel.
Anästhesie, Wiederbelebung und Intensivbehandlung
2, 2 (1974)
29. TREDE, M.:
Experimental investigations into the behaviour
of coagulation and renal function during High
Dilution Perfusions with Glucose, Haemaccel[®],
and Rheomacrodex[®]; in Bibl. Haemat. Bd. 33,
S. 553 ff.
Karger, Basel, New York 1969
30. ZIMMERMANN, W.E., BANNERT, P.:
Untersuchungen zur Wirkung der Hydroxyäthyl-
stärke; in Schock, Stoffwechselveränderungen und
Therapie, Internat. Symposium, Freiburg im Breis-
gau, 30.10. - 1.11.1969, S. 483 ff.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1970

Herrn Professor Dr.med. Bernhard H ö l s c h e r

danke ich für die Überlassung des Themas und die
Anleitung bei den Versuchen und dem Abfassen der
Arbeit.

Für technische Hilfe bei den Tierversuchen danke ich

Frau D. S y d o w und Herrn J. F r a n k e .

LEBENS LAUF

=====

Am 18. November 1947 wurde ich als Tochter der Fachärztin für Dermatologie, Dr.med. Lore Kagel, geb. Salzenbrodt und des Wirtschaftsprüfers Walter Kagel in Berlin-Neukölln geboren.

Vom April 1954 bis zur Reifeprüfung im Februar 1967 besuchte ich die Grundschule und das Neusprachliche Gymnasium der Evangelischen Schule Frohnau.

An der Freien Universität Berlin studierte ich vom Sommersemester 1967 bis zum Sommersemester 1969 Humanmedizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im März 1968 und die ärztliche Vorprüfung im Oktober 1969. Das erste klinische Semester hörte ich an der Universität in Graz, vom Sommersemester 1970 bis zum Staatsexamen am 19. Februar 1973 war ich wieder an der Freien Universität Berlin immatrikuliert.

Nach Beendigung der Medizinal-Assistentenzeit erhielt ich am 14. April 1974 die Approbation als Arzt. Seit Juni 1974 arbeite ich als Stationsärztin in der Chirurgischen Abteilung des Deutschen Roten Kreuz Krankenhauses Mark Brandenburg, Abteilung Drontheimer Straße.

